

CEREBRALE VASOPARALYSE, ARTERIELLE
HYPERTENSION UND HIRNÖDEM

Christian SIMON

1974

Aus der Neurochirurgischen Klinik

der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. K. SCHÜRMANN)

CEREBRALE VASOPARALYSE, ARTERIELLE
HYPERTENSION UND HIRNÖDEM

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Christian SIMON

aus Leipzig

Mainz 1974



Fachbereichsdekan:	Prof. Dr. H. LANGENDORF
Referent:	Prof. Dr. H. J. REULEN
Korreferat	Prof. Dr. Dr. h. c. K. SCHÜRMANN

ABKÜRZUNGEN

CFP	=	cisternal fluid pressure zisternaler Druck
CPP	=	cerebral perfusion pressure cerebraler Perfusionsdruck
CSFP	=	cerebrospinal fluid pressure cerebrospinaler Druck
CSP	=	confluens sinuum pressure confluens sinuum Druck
ICP	=	intracranial pressure Hirndruck
MABP	=	mean arterial blood pressure mittlerer arterieller Blutdruck
rCBF	=	regional cerebral blood flow regionale Hirndurchblutung
SSWP	=	sinus sagittalis wedge pressure Sinus sagittalis Verschlußdruck

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG

METHODE

- I. Versuchsvorbereitung, operatives Vorgehen
- II. Versuchsablauf
- III. Versuchsgruppen
- IV. Bestimmungsmethoden
- V. statistische Berechnungen

ERGEBNISSE

- I. regionale Hirndurchblutung (rCBF)
cerebrovasculärer Widerstand (CVR)
- II. cerebrospinaler Liquordruck (CSFP)
Sinus sagittalis Verschußdruck (SSWP)
Confluens sinuum Druck (CSP)
- III. Hirnwassergehalt
- IV. Tabellen

DISKUSSION

ZUSAMMENFASSUNG

LITERATURVERZEICHNIS

LEBENSLAUF

EINLEITUNG

Die Klinik kennt zahlreiche Krankheitsbilder, die mit einer cerebralen Vasoparalyse, also einer Weitstellung der cerebralen Widerstandsgefäße, einhergehen. Diese Vasoparalyse kann global auftreten, z.B. nach Hypoxie (3, 38, 87), nach Hyperkapnie (13, 14, 24, 43, 52, 53, 58, 68, 71, 86), nach metabolischer Azidosis, z.B. im diabetischen Koma (44), sowie nach Intoxikation oder unter Narkotika, wie z.B. Halothan, Chloroform und Trichloraethylen (20, 28, 37, 46, 56, 61). Daneben sind zahlreiche pathologische Zustände bekannt, unter denen die cerebrale Vasoparalyse auch fokal auftritt, z.B. perifokal um Tumoren (5, 21, 70, 74, 82), beim cerebralen Insult (8, 9, 36, 59, 70, 71, 73, 75, 76), oder nach Trauma (4, 50) bzw. perifokal um eine Kälteläsion (7, 8, 27). Als Ursache der cerebralen Vasoparalyse wird allgemein eine Gewebsazidose, also eine Senkung des extrazellulären pH angesehen, welche durch Stoffwechselprodukte wie Lactat, CO_2 usw., hervorgerufen wird (38, 58). Daneben wird für CO_2 ein direkter Einfluß auf die Gefäßregulation diskutiert.

Offensichtlich münden unterschiedliche Ursachen in den gleichen Pathomechanismus ein, welcher zur cerebralen Vasoparalyse führt. Folge dieser Vasoparalyse soll nach Meinung zahlreicher Autoren das Auftreten eines Hirnödems sein. Dabei wurde folgender Entstehungs-Mechanismus angenommen: Durch Weitstellung der Widerstandsgefäße kann sich der arterielle Druck in den Kapillarbereich hinein fortpflanzen, sodass die transmurale Druckdifferenz und der effektive Filtrationsdruck ansteigt.

Dadurch soll ein Ödem über den sogenannten Filtrationsmechanismus abgepreßt werden. Bei diesem Mechanismus wäre ein primär extrazelluläres Ödem zu erwarten. Die Berichte der Arbeitsgruppe um LANGFITT (48, 49, 50, 51, 59, 83, 84) schien diese Theorie insofern zu bestätigen, als diese Autoren nach einer Hyperkapnie und arteriellen Hypertension oder nach Trauma mit Hypertension ein sogenanntes "brain swelling" beobachteten, dessen Ursache eine cerebrovaskuläre Kongestion und ein cerebrales Ödem sein sollte. Letzteres wurde von LANGFITT et al., 1968 als "hydrostatic cerebral edema" bezeichnet (51). Allerdings war bei diesen Untersuchungen nicht geklärt, in wie weit eine durch Trauma oder arterielle Hypertension hervorgerufene Schädigung der Blut-Hirn-Schranke für eine etwaige Entwicklung des Hirnödems verantwortlich war. Darüberhinaus wurden diese Untersuchungen nicht durch die Bestimmung des Wassergehaltes in der Hirnsubstanz gesichert, welche allein in der Lage ist, ein cerebrales Ödem nachzuweisen. Es bleiben also folgende Fragen offen:

1. Gibt es am Gehirn ein sogenanntes Filtrationsödem?
2. Wenn ja, tritt es allein schon bei akuter Hypertension auf?
3. Tritt es bei alleiniger Vasoparalyse auf?
4. Tritt es nur bei der kombinierten Situation von Vasoparalyse und gleichzeitiger arterieller Hypertension auf?
5. Ist die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke Voraussetzung für die Entwicklung eines cerebralen Ödems bzw. eines cerebralen "Filtrationsödems"?

Um diese für die Klinik wichtigen Fragen beantworten zu können, wurden folgende Versuche unternommen:

Maximale cerebrale Vasodilation wurde an Hunden durch Hyperkapnie und gleichzeitiger Hypoxämie erzeugt. Zusätzlich wurde eine arterielle Hypertension durch Denervation des Glomus caroticum induziert (sofern nicht schon spontan aufgrund des sympathomimetischen Effektes von Chloralose-Urethan eine Hypertension vorlag) und die hämodynamischen Veränderungen sowie der Wassergehalt des Hirngewebes bestimmt. Als Kontrollgruppe dienten normoventilierte Tiere mit und ohne arterielle Hypertension.

M E T H O D E

I. VERSUCHSVORBEREITUNG, OPERATIVES VORGEHEN

Als Versuchstiere dienten ausgewachsene Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 6-10 kg. Zur Narkose wurde ein Chloralose-Urethan-Gemisch verwendet (3 g Chloralose, 6 g Urethan ad 180 ml Aqua-dist.), wovon 50-90 ml intravenös verabfolgt wurden. Nach endotrachealer Intubation wurde je ein Polyäthylen-Katheter in die Arteria und Vena femoralis eingeschoben. Dann wurden die Tiere mit Hilfe von Flaxedil relaxiert (ca. 2 mg/kg Körpergewicht, kleinere Dosen von ca. 0,5 mg/kg Körpergewicht wurden im Verlaufe des Versuches nach Bedarf nachgespritzt). Die Tiere wurden mit Hilfe einer Starling-Pumpe beatmet, wobei zunächst eine Normoventilation (PaO_2 über 85 mm Hg, PaCO_2 35 mm Hg) durchgeführt wurde. Anschließend wurden die Schädelkalotte freigelegt und beide Temporalmuskel abpräpariert. Zur Hirndurchblutungsmessung (s.u.) wurde die A. lingualis links katheterisiert. Die arterielle Hypertension wurde durch eine Denervation des Glomus caroticum beiderseits erzeugt, sofern nicht bereits durch die Chloralose-Urethan-Narkose eine Hypertension vorlag. Zur Bestimmung des intrakraniellen Druckes wurde die Cisterna magna nach Entfernung eines Teiles der Nackenmuskulatur mit einer speziell angefertigten Nadel punktiert. In einigen Fällen wurde nach Freilegung des Sinus sagittalis im mittleren Abschnitt (über ein Bohrloch) zusätzlich ein Katheter zur Bestimmung des SSWP (nach SHULMAN) in den Sinus sagittalis nach rostral eingeschoben.

Um einen Eindruck über die Druckverhältnisse im abführenden Gefäßschenkel des Gehirns zu gewinnen, wurde in einigen Fällen der Sinus confluens mit einer speziellen Kanüle punktiert. Alle Drucke - mittlerer arterieller Blutdruck (MABP), cerebrospinaler Druck (CSFP), sinus sagittalis wedge pressure (SSWP) und der Confluens sinuum Druck (CSP) - wurden über Statham-Elemente gemessen und kontinuierlich aufgezeichnet.

II. VERSUCHSABLAUF

Nach Beendigung des operativen Teiles wurde zum Nachweis von Blut-Hirn-Schrankenstörungen EVANS-blau (2%, 1 ml/kg Körpergewicht) intravenös verabfolgt. In der nachfolgenden Kontrollphase unter Normoventilation, die durch mehrere Blut-Gas-Analysen kontrolliert wurde, wurde die Hirndurchblutung durch zwei bis drei Einzelmessungen bestimmt. Anschließend wurde eine Hyperkapnie erzeugt, wobei mittels Flowmeter ein Beatmungsgemisch von etwa 10% CO₂, 25% O₂ und 65% N₂ zugeführt wurde. 15-20 Minuten nach Erzeugung der Hyperkapnie wurde nach einer weiteren Messung des rCBF durch Reduzierung der Atemfrequenz zusätzlich eine Hypoxämie erzeugt (PaO₂ zwischen 40-60 mm Hg) und erneut die Hirndurchblutung bestimmt.

Im weiteren Verlauf des Versuches wurde mindestens stündlich eine rCBF-Messung durchgeführt. 4-5 Stunden nach Erzeugung der Hyperkapnie - Hypoxämie (nach der letzten rCBF-Messung) - wurden die Tiere durch intravenöse Gabe von Nembutal getötet. Die Schädelkalotte wurde dann rasch entfernt und das Gehirn entnommen.

Hirnproben wurden von folgenden Arealen entnommen:

1. Hirnrinde
2. graue Kerne
3. verlängertes Mark
4. weiße Substanz
5. Kleinhirn

III. VERSUCHSGRUPPEN

Die Versuche wurden in folgenden Gruppen unterteilt:

- I Kontrolltiere (Normoventilation, Normotension - RR 100-140 mm Hg -), bei denen eine Scheinoperation durchgeführt wurde (Katheterisierung der Arteria und Vena femoralis sowie Arteria lingualis, Abpräparation des Temporalmuskel und Punktion der Cisterna magna).
- II Hypertensions-Tiere (Normoventilation, Hypertension - RR 90 min. $>$ 180 mm Hg-). Neben der Scheinoperation wurde eine Denervierung des Glomus caroticum vorgenommen (sofern nicht schon spontan aufgrund des sympathomimetischen Effektes von Chloralose-Urethan eine Hypertension vorlag).
- III a Hypertensions- Hyperkapnie- Hypoxämie-Tiere, bei denen bei gleichem Operationsverfahren (siehe unter II) zusätzlich Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 = 120$ mm Hg und höher) sowie Hypoxämie (PaO_2 zwischen 40-60 mm Hg) erzeugt wurde.

In dieser Gruppe wurden nur solche Tiere aufgenommen, bei denen der mittlere arterielle Blutdruck mehr als 90 min. über 180 mm Hg lag.

III b Hypertensions- Hyperkapnie- Hypoxämie-Tiere, bei denen bei gleichen Bedingungen wie bei den Tieren der Gruppe III a der arterielle Blutdruck mindestens 90 min. über 220 mm Hg lag (zeitweise wurden in dieser Gruppe Mitteldrucke von Werten über 300 mm Hg gemessen).

IV. BESTIMMUNGSMETHODEN

Die regionale Hirndurchblutung wurde unter Anwendung der 133-Xenon-Clearance bestimmt (35, 54, 55). Durch den in die Arteria lingualis eingeführten Polyäthylen-Katheter wurden 0,3 bis 1 ml, entsprechend maximal 1 mCi des metabolisch inerten Edelgases 133-Xenon in physiologischer Kochsalzlösung (AMERSHAM, England) in die Arteria carotis interna innerhalb von 2-3 sec. injiziert. Die Auswaschung des Indikators wurde mittels eines Szintillationszählers (11,5 mm Durchmesser, Na-J-Kristall), der parietal angebracht wurde, verfolgt. Der Szintillationszähler hatte einen Winkel von ca. 45° zur Horizontalen und war parietal am Kopf so angebracht, so dass die großen Hirngefäße nicht direkt erfasst wurden. Die Impulse des Szintillationszählers wurden mit Hilfe eines Ratemeters (MEDITRONIC) registriert und semilogarithmisch (über zwei Decaden) aufgezeichnet.

Bei der Berechnung der Kurven wurde davon ausgegangen, dass die Auswaschkurve hinreichend genau in zwei Mono-exponentialfunktionen zerlegt werden kann, wobei die schnelle Komponente nach LASSEN et al., 1963 (55), HOEDT-RASSMUSSEN, 1966 (31), HÄGGENDAL et al., 1965 (23) sowie HÄGGENDAL et al., 1965 (24) als Ausdruck für die Durchblutung in den am besten durchbluteten Arealen, also vorwiegend in der Hirnrinde, und die langsame Komponente als Ausdruck für die Durchblutung in den anderen Arealen, also vorwiegend in der weißen Substanz, angesehen werden kann. Wenn rCBF die Durchblutung des Gewebes, λ (λ) der Blut-Hirn-Verteilungskoeffizient für das betroffene Hirngewebe (für den ein Wert von 0,95 bei wenig schwankendem Hämoglobingehalt im Blut angenommen wurde) und $T_{1/2}$ die bekannte korrespondierende Halbwertszeit des Indikators in dem Gewebe ist, so gilt folgende Formel nach INGVAR et al., 1962 (35):

$$rCBF_{(f)} = \frac{0,693 \times \lambda}{T_{1/2}} \cdot 100 \text{ (ml/100 g/min.)}$$

Zur möglichst vollständigen Ausschaltung der extrakraniellen Streustrahlung wurde neben der vollständigen Entfernung der Temporalmuskel der Szintillationszähler mit einer Bleiröhre (Länge 22,5 cm, innerer Durchmesser 2,2 cm) abgeschirmt. Zusätzliche Bleiabschirmungen waren am Kopf der Tiere zur Abdeckung von Zunge und Kehlkopf angebracht.

Zur statistischen Berechnung wurde aufgrund der relativ geringen Fallzahlen und der teilweise großen Streuung der Vorzeichen-Rang-Test für zwei verbundene bzw. für zwei unverbundene Beobachtungsreihen benutzt (91). Bei fehlender statistischer Signifikanz wurden zur Veranschaulichung von Tendenzen deskriptive Abbildungsverfahren benutzt.

ER G E B N I S S E

rCBF

In der Kontrollphase betrug die mittlere Hirndurchblutung (schnelle Komponente = $rCBF_{(f)}$) bei 14 Tieren aus allen Gruppen 75,6 ml/100 g/min. Dieser Wert ist mit den Angaben anderer Autoren vergleichbar, auch die Standardabweichung darf als normal angesehen werden (23,81). Der MABP betrug zu dieser Zeit 179 mm Hg, der $PaCO_2$ betrug 34,5 mm Hg. 10-15 Minuten nach Erzeugung der Hyperkapnie (Beatmungsgemisch: 10% CO_2 , 25% O_2 , 65% N_2) kam es erwartungsgemäß bei den meisten Tieren zu einer erheblichen Steigerung der Hirndurchblutung. Ähnlich den unterschiedlichen Angaben in der Literatur (13, 14, 16, 22, 24, 43, 52, 53, 55, 68, 71, 86) über die Durchblutungssteigerung nach Hyperkapnie kam es unter den vorliegenden Versuchsbedingungen zu unterschiedlichen Reaktionen (s. Abb. 1, in der sämtliche Einzelversuche angegeben sind), der Mittelwert der Hirndurchblutung von 189,1 ml/100 mg/min. liegt jedoch deutlich über dem Ausgangswert und ist statistisch signifikant. Der MABP war zu diesem Zeitpunkt im Mittel auf 184 mm Hg, der $PaCO_2$ war auf 134 mm Hg angestiegen, während der pH auf 7,07 sank. Nach Hyperkapnie und gleichzeitiger Hypoxämie stieg die Hirndurchblutung weiter an, der Mittelwert lag jetzt bei 276,0 ml/100 g/min., der MABP im Mittel bei 197 mm Hg, der pH war auf 7,01 mm Hg gesunken, der $PaCO_2$ lag über 150 mm Hg.

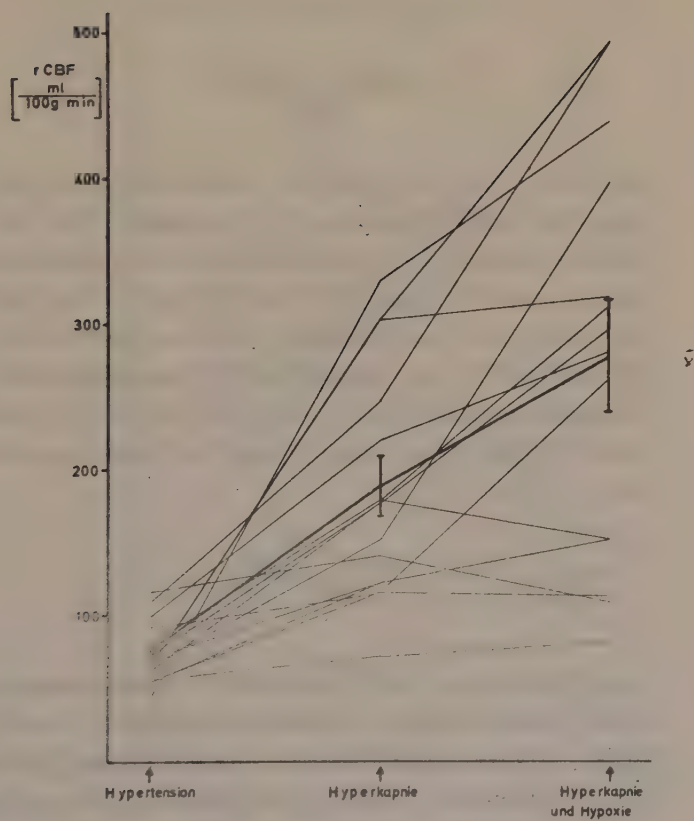


Abb. 1 rCBF nach Vasodilatation durch Hyperkapnie bzw. Hyperkapnie bei gleichzeitiger Hypoxämie (14 Tiere)

Der cerebrovaskuläre Widerstand wurde nach SHULMAN et al., 1967 (85) entsprechend der Formel:

$$\text{CVR} = \frac{\text{MABP} - \text{CSP}}{\text{rCBF}}$$

berechnet. In der Kontrollphase wurden für 8 Tiere, bei denen der CSP exakt gemessen werden konnte, ein CVR von 2,4 berechnet. Nach Hyperkapnie und Hyperkapnie mit gleichzeitiger Hypoxämie fiel der CVR auf 1,0 bzw. 0,9. Der in Tab. 1-3 zum Vergleich angegebene Quotient von CPP und rCBF, der häufig für den CVR angegeben wird, stimmt in der Größenordnung sehr gut mit den hier angegebenen Werten überein. Der venöse Widerstand wurde nach der Formel:

$$\text{CVR}_{(v)} = \frac{\text{SSWP} - \text{CSP}}{\text{rCBF}}$$

berechnet. Es kam nach Hyperkapnie zu einem Anstieg des $\text{CVR}_{(v)}$ von 0,14 auf 0,19 und nach zusätzlicher Hypoxie zu einem Wiederabsinken auf 0,08. Wegen der relativ geringfügigen Änderung des venösen Widerstandes ist der prävenöse Widerstand mit dem Gesamtwiderstand in etwa identisch. Die wesentlichen Veränderungen des Widerstandes finden sich also im prävenösen Bereich.

CSFP, SSWP, CSP

Der zisternale Druck CSFP lag während der Kontrollphase im Normbereich (9,6 und 2,1 mm Hg), der Sinus sagittalis wedge pressure (SSWP) lag erwartungsgemäß geringgradig darüber.

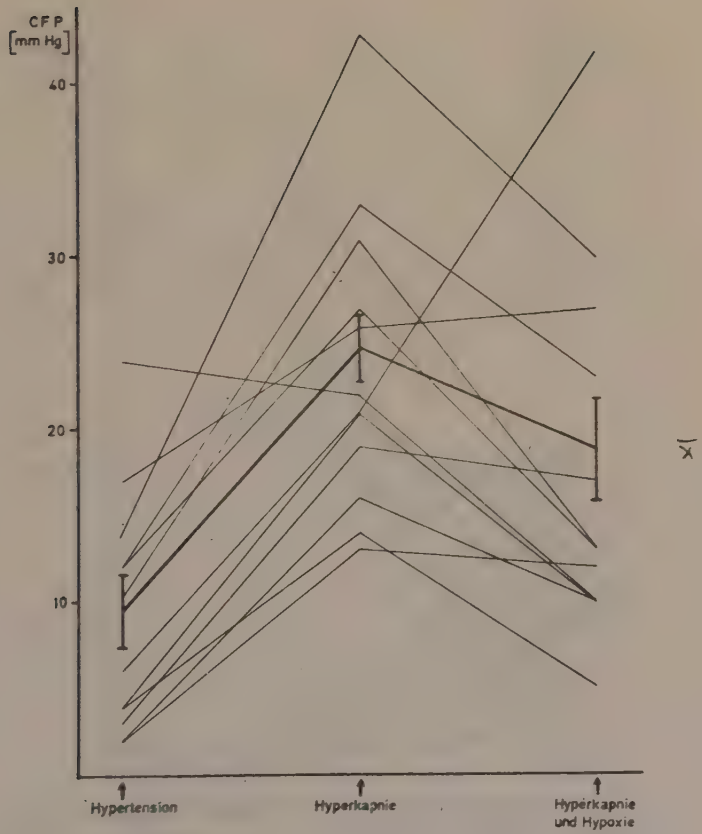


Abb. 2 CSFP nach Vasodilatation (s. Abb. 1)
n = 12

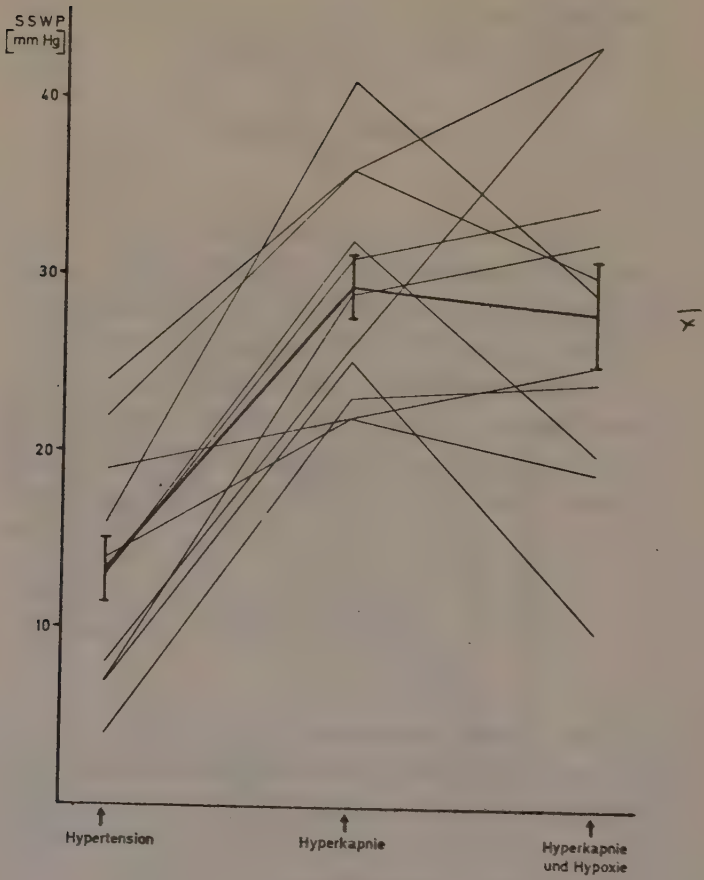


Abb. 3 SSWP nach Vasodilatation (s. Abb. 1)
n = 12

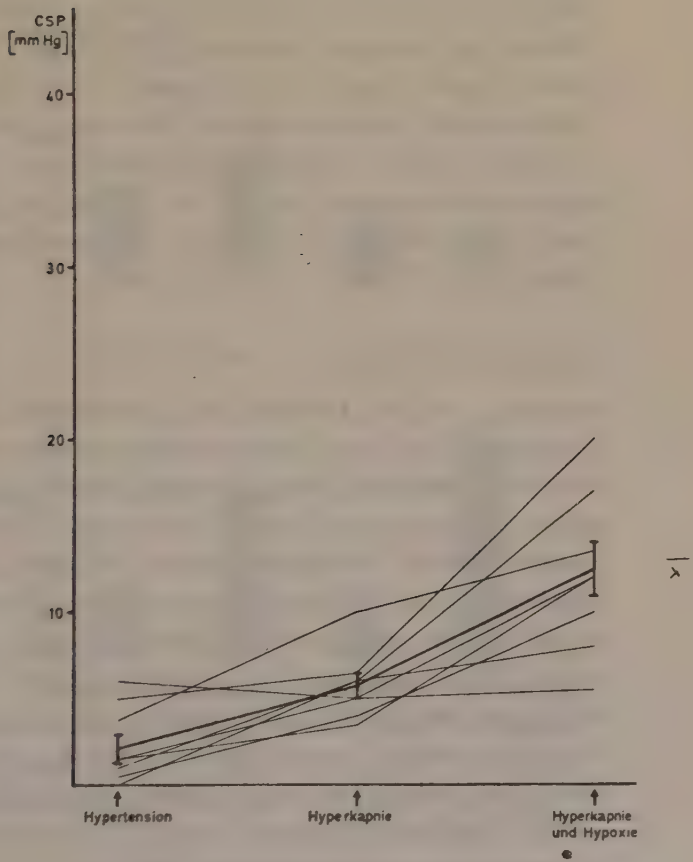


Abb. 4 CSP nach Vasodilatation (s. Abb. 1)
n = 8

Unter Hyperkapnie, d.h. unter der prävenösen Vasodilatation, kam es zu einem parallelen Anstieg des CSFP und SSWP um ein Vielfaches des Ausgangswertes. Nach zusätzlicher Hypoxämie kam es jedoch wieder zu einem Absinken beider Drucke, wobei allerdings der SSWP langsamer abfiel. Der Confluens sinuum-Druck (CSP) zeigte nach Hyperkapnie nur einen leichten Anstieg, er nahm im Gegensatz zum CFP und SSWP nach zusätzlicher Hypoxämie noch deutlich zu.

HIRNWASSERGEHALT

Wie Abb. 5 und Tab. 4 zeigen, findet sich im Bereich der Hirnrinde und der grauen Kerne, andeutungsweise auch im Bereich des Kleinhirns (das untersuchte Kleinhirngewebe enthält weiße und graue Substanz in nicht exakt bestimmtem Mengenverhältnis) eine geringe, statistisch jedoch nicht signifikante Zunahme des Wassergehaltes nur in der Versuchsgruppe II, also nach Hypertension bei Normokapnie und Normoxämie. Unabhängig davon - die in Abb. 5 und Tab. 4 gemachten Angaben beziehen sich auf Areale, die keine EVANS-blau-Extravasate zeigten - finden sich im Bereich der Hirnrinde lokale punktförmige blaugefärbte Areale, in denen offenbar eine Blut-Hirn-Schrankenstörung vorlag. Im Bereich der Kleinhirntonsillen und des Kleinhirnwurms fanden sich meist relativ großflächige EVANS-blau-Extravasate. In diesen EVANS-blau gefärbten Bezirken war der Wassergehalt lokal bis zu 5% höher als in der übrigen Hirnrinde. Eine quantitative Bestimmung des Wassergehaltes für diese Areale wurde nicht durchgeführt, jedoch war die Größe und Zahl der EVANS-blau-Extravasate am ausgeprägtesten in der Hyperkapnie-Hypoxämie-Gruppe

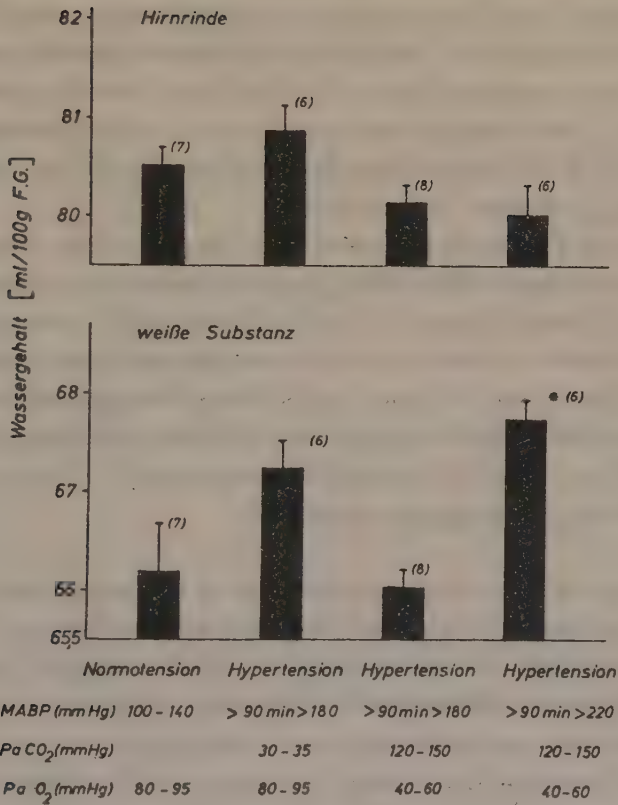


Abb. 5 Wassergehalt im Hirngewebe für die Versuchsgruppe I-III

mit stärkster arterieller Hypertension (Versuchsgruppe III b), weniger stark bei geringerer arterieller Hypertension (Versuchsgruppe III a). Auch in der Hypertensionskontrollgruppe (Versuchsgruppe II) waren die "blue spots" immer nachweisbar, jedoch deutlich spärlicher als in der Versuchsgruppe III b. In der Normotension-Kontrollgruppe waren nur vereinzelt "blue spots" nachweisbar.

In der weißen Substanz sowie im verlängerten Mark wurde normalerweise keine Blut-Hirn-Schrankenstörung nachgewiesen, jedenfalls fanden sich keine EVANS-blau-Extravasate selbst bei stärkster Hypertension und Vasoparalyse. Dennoch fand sich eine deutliche Zunahme des Wassergehaltes, die statistisch signifikant war, nach Hyperkapnie und Hypoxämie bei arterieller Hypertension von mindestens 90 Minuten über 220 mm Hg (Versuchsgruppe III b).

Dass die Entwicklung dieses Ödems im Bereich des Marks, welches also ohne eine EVANS-blau-Extravasation einhergeht, zeitabhängig ist, deutet die Abb. 6 an. Für 21 Tiere, die einer Hyperkapnie und Hypoxämie ausgesetzt waren, wurde der Wassergehalt der weißen Substanz in Abhängigkeit der Zeit, welche die arterielle Hypertension von mehr als 200 mm Hg dauerte, aufgetragen. Die eingezeichnete Kurve (nicht berechnet) zeigt, dass für die Entwicklung des Hirnödems die Dauer der arteriellen Hypertension von Bedeutung ist.

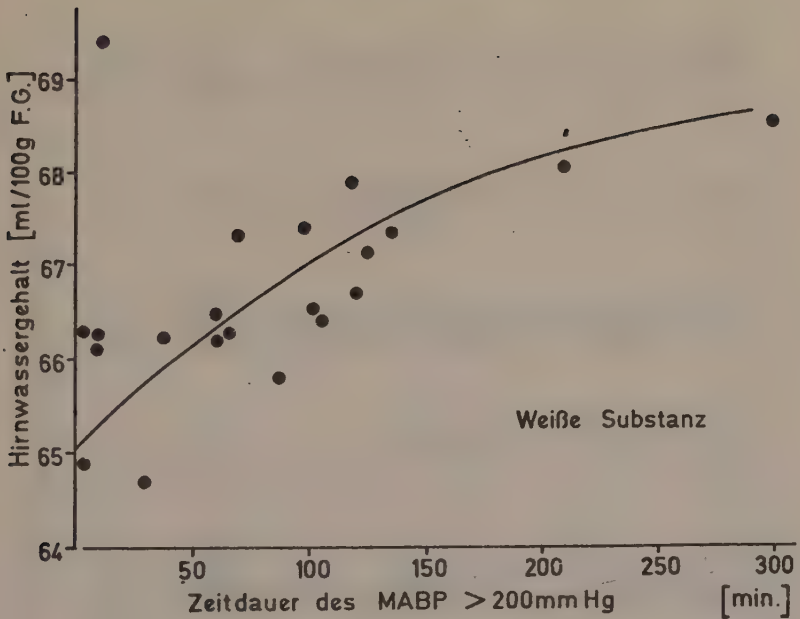


Abb. 6 Hirnödeme im Mark in Abhängigkeit der Zeitdauer der arteriellen Hypertension (MABP > 200 mm Hg) bei Vasoparalyse durch Hyperkapnie und Hypoxämie

Messergebnisse der Versuchsgruppe III
(Hypertension = Kontrollphase)

rCBF	MABP	CSFP	SSWP	CSP	CPP	CVR	$\frac{CPP}{rCBF}$	pH	PaCO ₂
116,2	209	17	24		192		1,7	7,44	38
65,8	170	24	19		146		2,2	7,43	31
109,7	230	4	22		226		2,1	7,39	31
72,3	90	2	4	3,7	.88	1,2	1,2	7,41	34
57,0	120	(4)			116		2,0	7,43	30
80,6	165	10	7	1	155	2,1	1,9	7,37	33
92,9	135	3	14	5	132	1,4	1,4	7,40	39
54,9	185	12	13	0,5	173	3,4	3,2	7,43	39
70,7	210	14	16	1,5	196	3,0	2,8	7,42	27
65,8	170	12	13	6,0	158	2,5	2,4	7,43	31
44,0	165	6	8	0	159	3,8	3,6	7,50	26
65,8	130	2	7	0	128	2,0	1,9	7,39	39
63,8	240 Cisterne offen				240		3,8	7,39	42
98,8	290 Cisterne offen				290		2,9	7,34	44

n	14	14	11	11	8	14	14	14	14
$\bar{x}$	75,6	179,2	9,6	13,4	2,2	171,4	2,4	7,41	34,5
Sx	5,7	14,2	2,1	2,0	0,8	14,4	0,3	0,01	1,5

Messergebnisse der Versuchsgruppe III nach Hypertension und Hyperkapnie

rCBF	MABP	CSFP	SSWP	CSP	CPP	CVR	$\frac{CPP}{rCBF}$	pH	PaCO ₂
141,1	220	26	36		194		1,4	7,11	120
303,0	200	22	22		178		0,6	6,98	150
247,5	220	21	36,5		199		0,8	7,04	150
177,8	160	16	23	10	144	0,8	0,8	7,00	150
71,0	115	(14)			101		1,4	7,07	135
179,6	210	31	25	5	179	1,1	1,0	7,17	120
115,5	145	19	22	6,5	126	1,2	1,1	7,04	150
116,2	190	33	31	4	157	1,6	1,4	7,06	135
112,9	175	43	41	3,5	132	1,5	1,2	7,17	123
308,8	160	27	32	5	133	0,5	0,4	7,05	115
329,2	175	21	26	6	154	0,5	0,5	7,08	125
152,0	140	13	29	6	127	0,9	0,8	7,00	150
177,9	200	Cisterne offen			200		1,1	7,14	115
219,5	270	Cisterne offen			270		1,2	7,05	150

- 21 -

n	14	14	11	11	8	14	14	14	14
$\bar{x}$	189,1 ++	184,3	24,7	29,4	5,8	163,9	1,0	7,07	134,14
Sx	21,6	10,7	2,6	2,0	0,7	11,6	0,2	0,02	3,80

++ statistisch signifikanter Unterschied zum Wert in der Kontrollphase (Tab. 1) auf dem 1%-Niveau (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben)

Messergebnisse der Versuchsgruppe III nach Hypertension, Hyperkapnie und Hypoxämie

rCBF	MABP	CSFP	SSWP	CSP	CPP	CVR	$\frac{CPP}{rCBF}$	pH	PaCO ₂
109,7	190	27	43		163		1,5	6,98	150
318,0	145	10	19		135		0,4	6,97	150
493,7	200	10	30		190		0,4	6,98	150
282,2	185	10	24	13,5	175	0,9	0,6	7,04	150
82,3	90	(5)			85		1,0	7,07	150
151,9	150	13	10	12	137	0,9	0,9	6,96	150
98,8	200	17	25	20	183	1,8	1,9	7,03	150
263,3	220	23	34	10	197	0,8	0,7	6,98	150
151,9	280	30	29	12	250	1,8	1,6	7,02	150
493,8	200	13	20	6,5	187	0,4	0,4	7,03	150
438,9	220	42	43	17	178	0,5	0,4	7,01	150
396,5	190	12	32	8	178	0,5	0,4	7,06	150
313,5	200	Cisterne offen			200		0,6	7,04	150
282,2	290	Cisterne offen			290		1,0	6,98	150

n	14	14	11	11	8	14	14	14
$\bar{x}$	276,9 ++	197,2	18,8	28,1	12,4	182,0	0,8	7,01
Sx	38,3	13,5	3,2	3,0	1,6	13,1	0,1	0,01

++ statistisch signifikanter Unterschied zum Wert in der Kontrollphase (Tab. 1) auf dem 1%-Niveau (Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben)

Tab. 3

Wassergehalt im Hirngewebe (ml/100 g)

	Gruppe I Kontroll- gruppe	Gruppe II Hypertension 90 min. über 160	Gruppe III a Hypertension 90 min. über 180	Gruppe III b Hypertension 90 min. über 220
Hirnrinde	80,34 80,92 80,92 80,14 79,82 81,20 80,16	80,88 79,78 81,77 81,13 81,98 80,89	81,40 79,60 80,19 80,09 79,77 80,43 79,54 80,02	80,39 80,69 80,48 78,53 79,98 79,85
n	7	6	8	6
$\bar{x}$	80,49	81,07	80,13	80,03
Sx	0,19	0,32	0,21	0,34
Graue Kerne	79,70 81,23 81,64 79,33 80,73 80,64 80,48	81,31 81,27 81,32 81,57 81,48 81,07	81,17 80,42 79,90 80,37 80,41 80,26 80,67 80,71	80,56 80,80 81,21 79,81 81,87 80,39
n	7	6	8	6
$\bar{x}$	80,53	81,34	80,49	80,77
Sx	0,30	0,07	0,13	0,29
Verlängertes Mark	69,18 69,67 69,40 68,75 69,28 71,65 68,55	71,11 70,33 71,44 69,32 72,26 70,14	70,07 68,33 69,98 69,43 70,23 70,49 68,62 69,03	70,17 70,91 72,12 71,41 71,37 70,47
n	7	6	8	6
$\bar{x}$	69,49	70,76	69,52	71,07 +
Sx	0,39	0,43	0,28	0,29
Weiße Substanz	64,86 66,34 66,17 66,90 65,69 68,11 64,74	68,04 66,80 66,52 66,35 67,99 67,02	66,40 65,76 66,28 66,44 66,29 66,17 66,18	67,12 67,36 68,51 67,98 67,92 67,67
n	7	6	8	6
$\bar{x}$	66,12	67,12	66,04	67,75 +
Sx	0,44	0,29	0,19	0,20
Kleinhirn	80,13 78,39 78,67 79,44 79,79 80,26 79,47	80,34 80,44 79,93 80,15 81,10 80,37	78,16 80,07 78,04 78,39 78,52 79,97 79,46 79,54	80,83 80,96 80,86 78,48 80,19 79,43
n	7	6	8	6
$\bar{x}$	79,45	80,39	79,02	80,13
Sx	0,27	0,16	0,29	0,41

+ statistisch signifikanter Unterschied zum Kontrollwert (I) auf dem 5%-Niveau (Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben)

DISKUSSION

Hyperkapnie und Hypoxämie führen zu einer cerebralen Vasoparalyse und damit zu einer starken Minderung des CVR. Folge ist eine enorme Hirndurchblutungssteigerung aber auch eine Zunahme des cerebralen Blutvolumens und damit eine Vermehrung des intrakraniellen Volumens, welche sich in einer Erhöhung des CSFP äußert. Darüberhinaus zeigt der Anstieg des SSWP einen erheblichen Anstieg des Druckes im kapillären und postkapillären Bereich an. Desgleichen beweist der Anstieg des CSP einen erhöhten Gefäßinnendruck und eine Erhöhung des Gefäßwiderstandes im venösen Abfluß des Gehirns. Dies müßte nach den Vorstellungen zahlreicher Autoren theoretisch die Bedingung für die Entwicklung eines Filtrationsödems oder hydrostatischen Hirnödems sein (36, 49, 50, 51, 59, 60, 81, 83).

Die vorliegenden Untersuchungen zeigten aber, dass durch eine cerebrale Vasodilatation als Folge von starker Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 150 \text{ mm Hg}$) bei gleichzeitiger Hypoxämie von 40-60 mm Hg bei intakter Blut-Hirn-Schranke kein Hirnödem, insbesondere kein Filtrationsödem erzeugt werden konnte. Diese Befunde wurden durch nicht veröffentlichte Versuche an über 20 Katzen, die bis zu 5 Stunden schwerer Hyperkapnie ausgesetzt waren, abgesichert.

Dagegen fand sich nach akuter arterieller Hypertension (90 min. über 180 mm Hg) unter Normoventilation eine Zunahme des Wassergehaltes in allen untersuchten Arealen gegenüber der Kontrollgruppe, die aber statistisch nicht signifikant war.

Statistisch signifikant war die Zunahme des Wassergehaltes im Mark und im verlängerten Mark nach stärkster Vasodilatation (durch Hyperkapnie und Hypoxämie) und gleichzeitiger schwerer arterieller Hypertension von mindestens 220 mm Hg über einen Zeitraum von über 90 Minuten. Dieses Ödem des Markes und des verlängerten Markes kann als Filtrationsödem aufgefaßt werden, zumal keine Extravasation von EVANS-blau nachgewiesen werden konnte.

Unabhängig davon wurden in allen Gruppen, die arterieller Hypertension ausgesetzt waren - also sowohl unter Normoventilation als auch unter Vasoparalyse - lokal punktförmige EVANS-blau-Extravasate im Bereich der Hirnrinde nachgewiesen, die eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke beweisen. In diesen blaugefärbten punktförmigen Arealen war der Wassergehalt lokal deutlich - bis zu 5% - erhöht.

Das vergleichende Literaturstudium ergibt in Bezug auf das Hirnödem nach Hyperkapnie und Hyperkapnie mit Hypoxie gegenüber den eigenen Ergebnissen widersprüchliche Angaben. So fanden BAKAY und LEE, 1968 (1) unter schwerer hypercapnia (PaCO_2 160-185 mm Hg bei einem arteriellen pH von 6,88-6,79) ein leichtes Ödem in der weißen Substanz. Nach hypercapnic hypoxia (pH unter 7,0; PaO_2 unter 50 mm Hg; PaCO_2 über 85 mm Hg) fanden sie eine signifikante Zunahme des Wassergehaltes vorwiegend in der weißen Substanz.

Bei eigenen unveröffentlichten Versuchen konnte von kleinen mit EVANS-blau angefärbten Arealen der Hirnrinde abgesehen immer nur dann eine Erhöhung des Wassergehaltes vorwiegend in der weißen Substanz nachgewiesen werden, wenn unter Hyperkapnie der PaO_2 so weit gesenkt wurde (bis auf ca. 20 mm Hg), dass schwerste kardiovaskuläre Störungen, insbesondere Rhythmusstörungen und Blutdruckabfall mit meist folgendem Herzstillstand auftraten.

Aber die Ausbildung von Hirnödemen nach alleiniger Hyperkapnie konnte unter den vorliegenden Versuchsbedingungen, selbst bei leichter arterieller Hypertension, nicht nachgewiesen werden. Die in Abb. 5 und Tab. 4 angegebenen Ergebnisse bei Hunderversuchen wurden durch nicht veröffentlichte Versuche an über 20 Katzen, die bis zu 5 Stunden schwerer Hyperkapnie ausgesetzt waren, jedoch metabolisch bilanziert waren, abgesichert.

Im Gegensatz zu den Angaben von BAKAY und LEE, 1968 (1) stimmen die hier vorliegenden Ergebnisse mit denen von NORRIS et al., 1970 (67) weitgehend überein. So konnten diese Autoren weder unter Hyperkapnie (PaCO_2 169 mm Hg) noch unter Hypoxie (PaO_2 27 mm Hg) oder unter gleichzeitiger Hyperkapnie (PaCO_2 156 mm Hg) und Hypoxie (PaCO_2 50 mm Hg) ein Hirnödem nachweisen. Allerdings wurde bei diesen Versuchen keine zusätzliche arterielle Hypertension erzeugt.

In Bezug auf das punktförmig auftretende Hirnödem der Hirnrinde, das mit einer Extravasation des "Proteintracers" EVANS-blau einhergeht, finden sich bei Studium der Literatur manigfache Entsprechungen.

So ist bekannt, dass eine chronische arterielle Hypertension zu Hirnödemen führt und EVANS-blau-Extravasate im Bereich der Cortex auftreten (7, 80). Aber nach akuter arterieller Hypertension waren diese Extravasate -"blue spots"- nachweisbar, wobei JOHANNSEN et al., 1970 (39) und HÄGGENDAL et al., 1972 (25) einen plötzlichen Anstieg des arteriellen Druckes um mehr als 90 mm Hg, welcher möglicherweise zu einer mechanischen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke führt, für die Extravasation von EVANS-blau sowie von proteinreicher Flüssigkeit in das Hirngewebe verantwortlich machen.

Läßt man die Befunde von BAKAY und LEE, 1968 (1) außer Acht, deren Hirnödeme nach Hyperkapnie und Hypoxämie u. a. möglicherweise Folge einer schweren metabolischen respiratorischen Acidose ist, so führt die cerebrale Vasoparalyse allein nicht zu einem Hirnödem. Erst wenn zusätzlich eine arterielle Hypertension vorliegt, kommt es zum cerebralen Ödem. Im Bereich der Hirnrinde bewirkt die arterielle Hypertension eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, die zum Austritt von offensichtlich proteinreicher Flüssigkeit (33, 34) in das Hirngewebe führt. Im Bereich des Marks kommt es bei fehlenden EVANS-blau-Extravasaten bei Vasodilatation erst unter extremer arterieller Hypertension zum Hirnödem. Offensichtlich liegt hier eine andere Form des Hirnödems, möglicherweise ein echtes Filtrationsödem vor.

Wenn also die Vasoparalyse (hervorgerufen durch Hyperkapnie (67) oder Hyperkapnie bei gleichzeitiger Hypoxämie, wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, bzw. unter Ischämie (33, 34)) kein Hirnödem erzeugt, so dürfte auch das von verschiedenen Autoren (51, 60, 83) aufgrund von beobachtetem "brain swelling" nach Trauma und arterieller Hypertension vermutete Hirnödem im wesentlichen Folge einer Blut-Hirn-Schrankenstörung sein. Nach den Ausführungen muß das "brain swelling" keineswegs Folge einer Kombination von Kongestion und Hirnödem sein. Vielmehr kann das "brain swelling" bei intakter Blut-Hirn-Schranke allein durch Kongestion bedingt sein, umgekehrt kann das "brain swelling" allein durch Hirnödem bedingt sein (19). Aus Gründen der therapeutischen Konsequenz für den Patienten sollte der deskriptive Begriff "brain swelling" daher vermieden werden und geklärt werden, ob ein Hirnödem, welches durch eine Vermehrung des Wassergehaltes im Hirngewebe definiert ist oder eine Kongestion, also eine Vermehrung des cerebralen Blutvolumen vorliegt.

ZUSAMMENFASSUNG

Schwere cerebrale Vasoparalyse wurde an durch Chloralose-Urethan narkotisierten, durch Flaxädil relaxierten und maschinell beatmeten Hunden, durch Erzeugung von starker Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 150 \text{ mm Hg}$) und Hypoxämie ($\text{PaCO}_2 40-60 \text{ mm Hg}$) in Kombination von arterieller Hypertension, erzeugt. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einem erheblichen Abfall des cerebrovaskulären Widerstandes (von 2,4 auf 0,9). Der venöse Widerstand scheint geringgradig anzusteigen. Folge ist eine Hirndurchblutungssteigerung, eine Hirndrucksteigerung und ein Anstieg des Druckes im postkapillären Bereich des Gehirns (SSWP und CSP).

Hirnödem in verschiedenen Hirnarealen (Cortex, Nucleus caudatus, Mark, Medulla und Cerebellum) konnte im Vergleich zu scheinoperierten Tieren nach Hyperkapnie-Hypoxämie bei intakter Blut-Hirn-Schranke nicht nachgewiesen werden, selbst wenn der arterielle Blutdruck mehr als 90 Minuten über 180 mm Hg lag. Lediglich wenn die arterielle Hypertension mehr als 90 Minuten über 220 mm Hg bestand, konnte eine statistische signifikante Zunahme des Wassergehaltes in der weißen Substanz festgestellt werden. Unabhängig davon wurden bei den meisten Tieren aber auch bei normoxischen Kontrolltieren die einer arteriellen Hypertension ausgesetzt waren (Blutdruck mehr als 90 Minuten über 180 mm Hg) im Bereich der Hirnrinde punktförmige EVANS-blau-Extravasate festgestellt werden, welche eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke anzeigen. In diesen blaugefärbten punktförmigen Arealen lag der Wassergehalt deutlich über der Norm.

Aufgrund der festgestellten hämodynamischen Veränderungen in Verbindung mit den Ergebnissen der Hirngewebswasserbestimmungen wird geschlossen, dass das von vielen Autoren bei zahlreichen klinischen Zuständen von Vasoparalyse beschriebene "brain swelling" im wesentlichen auf cerebrale Kongestion zurückzuführen ist. Wegen der therapeutischen Konsequenzen in der Klinik muß zwischen dem mehr deskriptiven Begriff "brain swelling" und dem eigentlichen Hirnödem unterschieden werden.

L I T E R A T U R

1. BAKAY, L.,
I.C. Lee: The Effect of akute Hypoxia and Hypercapnia on the Ultrastructure of Central Nervous System.
Brain 91, 697-700 (1968)
2. BAKAY, L.: Cerebral Isotope Uptake in Acute Experimental Hypercapnic Hypoxia.
Exp.Neurol. 32, 2-13 (1971)
3. BALDY-MOULINIER, M.: Cerebral Reflow After Anoxia.
In: Brain and Blood Flow S. 187-194
Ed: Russell, R.W.R.
Pitman Medical and Scientific Publ. Co, Ltd London 1970
4. BETZ, E., D.H.
Ingvar, N.A. Lassen, F.W. Schmahl: Regional blood flow in the cerebral cortex measured simultaneously by heat and inert gas clearance.
Acta physiol. scand. 67, 1-9 (1966)
5. BROCK, M.: Regional cerebral blood flow (rCBF) changes following local brain compression.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102 XIV: A (1968)
6. BROCK, M.: Regional Cerebral Blood Flow and Vascular Reactivity in Cases of Brain Tumor.
In: Brain and Blood Flow S. 281-284
Ed: R.W. Ross Russell
Pitman Medical and Scientific Publ. Co, Ltd London 1970
7. BYROM, F.B.: The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension.
Lancet 2, 201-211 (1954)
8. CRONQVIST, S.,
D.H. Ingvar, N.A. Lassen: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow related to neuroradiological findings.
Acta Radiol. 5, 760-766 (1966)
9. CRONQVIST, S.,
F. Agee: Regional blood flow in intracranial tumors.
Acta Radiol. 7, 393-404 (1968)

10. CHRIST, R.,
R. Heipertz,
M. Brock,
A. Hadjidimos: The Effect of Intracranial Pressure on
Perifocal Hyperemia.
In: Cerebral Blood Flow S. 184-186
Eds: Brock, M., C. Fieschi, D.H. Ingvar,
N.A. Lassen, K. Schürmann
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1969

11. DENNY-BROWN, D., The cerebral collateral circulation II Production
J.S. Meyer: of cerebral infarction by ischaemic anoxia and
its reversibility in early stages.
Neurology 7, 567-579 (1957)

12. EKSTRÖM-JODAL, Cerebral Blood Flow Autoregulation at High
B., E. Häggendal,
L.W. Linder,
N.J. Nilsson: Arterial Pressures and Different Levels of
Carbon Dioxide Tension in Dogs.
Europ. Neurol. 6, 6-10 (1971/1972)

13. FAZEKAS, J.F., Cerebral Physiology of the Aged.
R.W. Alman,
A.N. Bessman: Amer. J. Med. Sci. 223, 245-257 (1952)

14. FAZEKAS, J.F., Cerebral Herodynamica in cerebral Arterio-
A.N. Bessman,
N.J. Cotsonas,
R.W. Alman: sclerosis.
J. Gerontol 8, 137-145 (1953)

15. FENSKE, A., Extracellular Space and Electrolyte Distribu-
M. Samii,
H.J. Reulen,
O. Hey: tion in Cortex and white matter of Dog Brain
in Cold Induced Oedema.
Acta Neurochir. 28, 81-94 (1973)

16. FIESCHI, C., Impairment of Regional Vasomotor Response
A. Agnoli,
M. Prencipe,
N. Battistini,
L. Bozzao,
M. Nardini: of Cerebral Vessels to Hypercarbia in
Vascular Diseases.
Europ. Neurol. 2, 13-30 (1969)

17. FREI, H.J., Regional Energy Metabolism, Tissue Lactate
W. Pöll, H.J. Reu- Content and rCBF in Cold Injury Oedema.
len, M. Brock,
K. Schürmann: In: Brain and Blood Flow S. 125-129
Eds: Russell, RWR, Pitman, London 1971

18. FREI, H. J.,
Th. Wallenfäng,
W. Pöhl, H. J. Reu-
len, R. Schubert,
M. Brock: Regional Cerebral Blood Flow and Regional
Metabolism in Cold Induced Oedema.
Acta Neurochir. 29, 15-28 (1973)
19. GUNN, C. G.
G. R. Williams,
T. Parker: Edema of the Brain Following Circulatory
Arrest.
J. Surg. Res. 2, 141-143 (1962)
20. HADJIDIMOS, A.,
R. Ekberg,
D. H. Ingvar: Effects of Ethanol on EEG and Cortical Blood
Flow in the Cat.
Quart. J. Stud. Alcohol 29, 828-838 (1968)
21. HADJIDIMOS, A.: Effects of Ethyl Alcohol on Regional Cerebral
Blood Flow and EEG.
In: *Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblu-
tung* S. 116-119
Eds: Betz, E., R. Wüllenweber
Werk-Verlag Dr. E. Danaschewski
München-Gräfelfing 1969
22. HÄGGENDAL, E.,
N. I. Nilson,
B. Norbäck: On the components of Kr-85 clearance curves
from the brain of the dog.
Acta Physiol. Scand. 66, Suppl. 258, 5-25
(1965) A
23. HÄGGENDAL, E.,
B. Johansson: Effects of arterial carbon dioxide tension and
oxygen saturation on cerebral blood flow
autoregulation in dogs.
Acta Physiol. Scand. 66, Suppl. 258, 27-53
(1965) B
24. HÄGGENDAL, E.,
B. Johansson: Pathophysiological Aspects of the Blood Brain
Barrier Change in Acute Hypertension.
Europ. Neurol. 6, 24-28 (1971/1972)
25. HAFKENSCHIEL,
J. H., C. K. Fried- Physiology of the cerebral circulation in
land: essential hypertension: the effects of inhalation
of 5% carbon dioxide oxygen mixtures on
cerebral hemodynamics and oxygen metabolism.
J. Pharm. 106, 391-392 (1952)
26. HARPER, A. M.: The interrelationship between PaCO_2 and blood
pressure in the regulation of blood flow through
the cerebral cortex.
In: *Regional cerebral blood flow*
Acta Neurol. Scand. Suppl. 14 (1965)

27. HEIPERTZ, R.: The effects of local cortical freezing on
rCBF in the cat.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102
XIV: D (1968)

28. HEUSER, D.E., Die zeitlichen Änderungen der Gehirndurchblu-
E. Betz: tung bei Alkalose und Acidose des Blutes im
akuten Experiment.
In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblu-
tung S. 82-87
Eds: Betz, E., R. Wüllenweber
Werk-Verlag, Dr. E. Banaschewski
München-Gräfelfingen 1969

29. HILLS, C.P.: Anoxia and Cerebral Water Content in the adult
rat.
Nature 199, 393 (1963)

30. HOEDT-RASMUSSEN, Regional cerebral blood flow in man determined
K., E. Sveinsdottir, by intra-arterial injection of radioactive inert
N.A. Lassen: gas.
Circ. Res. 18, 237-247 (1966)

31. HOEDT-RASMUSSEN, Regional cerebral blood flow in acute apoplexy.
K., E. Skinoj, Arch. Neurol. 17, 271-281 (1967)
O. Paulson,
J. Ewald,
J.K. Bjerrum,
A. Fahrenkrug,
N.A. Lassen:

32. HOSSMANN, K.A.: Neurologisch morphologische Untersuchungen
an hydrämischen Hirnödemen der Katze.
Acta Neuropathol. Suppl. IV, 125-130 (1968)

33. HOSSMANN, K.A., The Effect of Transient Cerebral Ischemia on
Y. Olsson: the Vascular Permeability to Protein Tracers.
Acta Neuropathol. 18, 103-112 (1971) A

34. HOSSMANN, K.A., Influence of Ischemia on the Protein Tracers
Y. Olsson: Across Capillaries in Certain Blood Brain
Barrier Injuries.
Acta Neuropathol. 18, 113-122 (1971) B

35. INGVAR, D.H.,
N.A. Lassen: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton-85.
Acta Physiol. Scand. 54, 325-338 (1962)
36. INGVAR, D.H.: The Pathophysiology of Cerebral Anoxia.
Acta Anaesth. Scand. Suppl. XXIX
Aspects of Resuscitation 47-54 (1968)
37. INGVAR, D.H.,
J. Risberg,
S. Cronqvist,
U. Zätterström,
L. Gustavsson: Regional Cerebral Blood Flow in Chronic Alcoholism.
In: Cerebral Blood Flow S. 231-234
Eds: Brock, M., C. Fieschi, D.H. Ingvar,
N.A. Lassen, K. Schürmann
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
1969
38. INGVAR, D.H.: Correlation between Cerebral Function and Cerebral Blood Flow and its Disappearance Following Anoxia.
In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung S. 66-69
Eds: Betz, E., R. Wüllenweber
Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski
München-Gräfelfingen 1969
39. JOHANSSON, B.,
Y. Olsson,
I. Klatzo: The Effect of Acute Arterial Hypertension on the BBB to Protein Tracers.
Acta Neuropathol. 16, 117-124 (1970)
40. KARIMI-NEJAD, A.,
R.A. Frowein: Atemstörung im akuten Stadium einer Hirnschädigung und ihre Behandlung.
Zbl. Neurochirurgie 34, 1-29 (1973)
41. KETY, S.S.,
H.A. Shenkin,
C.F. Schmidt: The effects of increased intracranial pressure on cerebral circulatory functions in man.
J. Clin. Invest. 27, 493-499 (1948)
42. KETY, S.S.,
C.F. Schmidt: The nitrous oxide method for the determination of cerebral blood flow in man; procedure and normal values.
J. Clin. Invest. 27, 476-483 (1948) A
43. KETY, S.S.,
C.F. Schmidt: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral consumption of normal young men.
J. Clin. Invest. 27, 484-492 (1948) B

44. KETY, S.S.,
D. Polis,
C.S. Nadler,
C.F. Schmidt: The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. *J. Clin. Invest.* 27, 500-510 (1948)
45. KLATZO, I.: Neuropathological aspects of brain edema. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 26, 1-14 (1967)
46. KREUSCHER, H.: Cerebral Circulation during General Anaesthesia. *Z. Neurol.* 206, 85-94 (1974)
47. KUNG, P.C.,
J.K. Lee,
L. Ba Kay: Electron Microscopic Study of Experimental Acute Hypertensive Encephalopathy. *Acta Neuropathol.* 10, 263-272 (1968)
48. LANGFITT, T.W.,
I.D. Weinstein,
N.F. Kassel: Cerebral vasomotor paralytic produced by intracranial Hypertension. *Neurology* 15, 622-641 (1965)
49. LANGFITT, T.W.,
N.F. Kassel,
I.D. Weinstein: Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology* 15, 761-773 (1965)
50. LANGFITT, T.W.,
W.J.S. Mashall,
N.F. Kassel,
H.S. Schutta: The Pathophysiology of Brain Swelling by mechanical trauma and hypertension. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 22, Suppl. 102 XIV: B (1968)
51. LANGFITT, T.W.,
I.D. Weinstein,
F.H. Sklar,
H.A. Zaren,
N.F. Kassel: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive krypton. *Acta Physiol. Scand.* 33, 1-62 (1955)
53. LASSEN, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* 39, 183-238 (1959)
54. LASSEN, N.A.,
D.H. Ingvar: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85. *Experientia* 17, 42-43 (1961)

55. LASSEN, N. A., Regional cerebral blood flow in man determined
K. Hoedt, S. C. by Krypton-85.
Sorensen, E. Neurology 13, 719-727 (1963)
Skinhoj, S. Cron-
quist, B. Bodforss,
D.H. Ingvar:
56. LASSEN, N. A., Halothane: A Cerebral Vasodilator Drug
K. Hoedt-Rasmus- In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblu-
sen, M.S. Christen- tung S. 111-115
sen: Eds: Betz, E., R. Wüllenweber
Verlag Dr. E. Banaschewski
München-Gräfelfingen 1969
57. LASSEN, N. A., Partial Cerebral Vasoparalysis in Patients With
O.B. Paulson: Apoplexy: Dissociation Between Dioxide Respon-
siveness and Autoregulation.
In: Cerebral Blood Flow S. 117-119
Eds: Brock, M., C. Fieschi, D.H. Ingvar,
N.A. Lassen, K. Schürmann
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
1969
58. LEUSEN, D. W., Discussion and comments to section III on
L. Granholm: hypoxia and acid/base parameters in brain
and CSF.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102
III: F (1968)
59. MARSHALL, J., Discussions and Comments to Section XVI on
C. Fieschi: Regional Cerebral Blood Flow in Apoplexy.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102
XVI: I (1968)
60. MARSHALL, J., Brain Swelling Caused by Trauma and Arterial
J.L.F. Jackson, Hypertension.
T. W. Langfitt: Arch. Neurol. 21, 545-553 (1969)
61. McDOWALL, D. G., Cerebral oxygen uptake and cerebral blood flow
A.M. Harper: during the action of certain anaesthetic agents.
In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung
S. 108-110
Eds: Betz, E., R. Wüllenweber
Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski
München-Gräfelfingen 1969
62. MEINIG, G., Induction of Filtration Edema by Extreme
H. J. Reulen, Reduction of Cerebrovascular Resistance
A. Hadjidimos, Associated with Hypertension.
C. Siemon, Europ. Neurol. 8, 97-103 (1971/1972)
D. Bartko
K. Schürmann:

63. MEINIG, G.,
H.J. Reulen,
Chr. Magawly:
Regional Cerebral Blood Flow and Cerebral
Perfusion Pressure in Global Brain Oedema
Induced by Water Intoxication.
Acta Neurochir. 29, 1-13 (1973)
64. MEYER, J.S.,
H.C. Fang,
D. Denny-Brown:
Polarographic study of the cerebral collateral
circulation.
Arch.Neurol.Psychiat. 72, 296-312 (1954)
65. MEYER, J.S.,
D. Denny-Brown:
The cerebral collateral circulation. I. Factors
influencing collateral blood flow.
Neurology 7, 447-458 (1957)
66. MILLER, J.D.,
A. Stanek,
T.W. Langfitt:
Concepts of cerebral perfusion and vascular
compression during intracranial hypertension.
Cerebral Blood Flow
Progress in Brain Research 35, 411-432
Eds: Meyer, J.S., J.P. Schade,
Amsterdam, London, New York (1972)
67. NORRIS, J.W.,
H.M. Pappius:
Cerebral Water and Electrolytes.
Arch.Neurol. 23, 248-258 (1970)
68. NOVACK, P.,
H.A. Shenkin,
L. Bortin,
B. Goluhoff,
A.M. Soffe:
Effects of carbon dioxide inhalation upon the
cerebral blood flow and oxygen consumption
in vascular disease.
J.Clin.Invest. 32, 696-701 (1953)
69. OECONOMOS, D.,
B. Kosmaoglou,
A. Prossalentis:
rCBF Studies in Intracranial Tumors.
In: *Cerebral Blood Flow* S. 172-175
Eds: Brock, M., C. Fieschie, D.H. Ingvar,
N.A. Lassen, K. Schürmann
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York 1969
70. OLSSON, Y.,
R.M. Crowell,
I. Klatzo:
The blood brain barrier to protein tracers in
focal cerebral ischemia and infarction caused
by occlusion of the middle cerebral artery.
Acta Neuropath. 18, 89-102 (1971)
71. PALVÖLGYI, R.:
Regional cerebral blood flow in tumor patients.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 22, Suppl. XV: B (1968)
72. PATTERSON, J.L.,
A. Heyman, L.L.
Battey, R.W. Fergu-
son:
Threshold of response of cerebral vessels of man
to increase in blood carbon dioxide.
J.Clin.Invest. 34, 1857-1860 (1955)

73. PAULSON, O.B., N.A. Lassen, E. Skinhoj, K. Hoedt-Rasmussen: Pathophysiology of cerebral circulation in apoplexy with a discussion of drug effects. In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung S. 126-132
Eds: Betz, E., R. Wüllenweber
Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski
München-Gräfelfingen 1969
74. PAULSON, O.B., S. Cronquist, J. Risberg, F.J. Jeppersen: Regional cerebral blood flow: a comparison of 8-detector and 16-detector Instrumentation. J.Nucl.Med. 10, 164-173 (1969)
75. PAULSON, O.B.: Regional cerebral blood flow at rest and during functional tests in occlusive and non-occlusive cerebrovascular disease.
In: Cerebral Blood flow S. 111-114
Eds: Brock, M., C. Fieschie, D.H. Ingvar, N.A. Lassen, K. Schürmann
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969
76. PAULSON, O.B.: Regional cerebral blood flow in apoplexy due to occlusion of the middle cerebral artery. Neurology (Minn.) 20, 63-77 (1970)
77. RAICHLE, M.E., H.L. Stone: Cerebral blood flow autoregulation and graded hypercapnia.
Europ.Neurol. 6, 1-5 (1971/1972)
78. REULEN, H.J., H.G. Kreysch: Neasurement of Brain Tissue Pressure in Cold Induced Cerebral Oedema.
Acta Neurochir. 29, 29-40 (1973)
79. REULEN, H.J., A. Hadjidimos, J. Grote, F. Fischer, J.P. Deruaz, K. Schürmann: Correlation between local tissue water content, rCBF and local tissue metabolite concentration in human cerebral edema.
in press 1974
80. ROBERTSON, D.M., H.B. Dinsdale, T. Hayashi: Cerebral lesions in adrenal regeneration. Amer.J.Path. 59, 115-131 (1970)

81. ROSOMOFF, H.L.: Cerebral edema and brain swelling.
Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl. XXIX
S. 75 (1968)

82. SCHEINBERG, P.,
E.A. Stead: The cerebral blood flow in male subjects as
measured by the nitrous oxide technique.
Normal values for blood flow, oxygen
utilization, glucose utilization and peripheral
resistance, with observations on the effect
of tilting and anxiety.
J. Clin. Invest. 28, 1163-1171 (1949)

83. SCHUTTA, H.S.,
N.F. Kassel,
T.W. Langfitt: Brain Swelling produced by Injury and
aggravated by arterial hypertension.
Brain 91, 281-294 (1968)

84. SCHUTTA, H.S.,
T.W. Langfitt,
N.F. Kassel: Fine structure study of brain swelling induced
by mechanical injury.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102
XIV: C (1968)

85. SHULMAN, K.
G. Verdier: Cerebral vascular resistance changes in
response to cerebrospinal fluid pressure.
Am. J. Physiol. 213, 1084-1088 (1967)

86. SOKOLOFF, L.: The Effects of Carbon Dioxide on the Cerebral
Circulation.
Anesthesiology 21, 669-673 (1960)

87. STEINBEREITHNER, K.: Hypoxia and Brain Edema.
In: Brain Edema S. 67-78
Eds: Klatzo, I., F. Seitelberger
Springer-Verlag, Wien, New York 1967

88. SUNDT, T.M.
A.G. Waltz: Cerebral Ischemia and Reactive Hyperemia.
Circulat. Res. 28, 426-433 (1971)

89. SYMON, L.: Hyperaemia in the Cerebral Circulation.
In: Brain and Blood Flow S. 195-199
Ed: Russell, R.W.R.
Pitman Medical and Scientific Publ.
Co., Ltd, London 1970

90. WALLENFANG, Th.,
R. Schubert,
H.J. Frei,
H.J. Reulen,
K. Schürmann:
The Influence of Normocapnia, Moderate and
Pronounced Hypocapnia on rCBF, Local
Tissue Water Content and Energy Metabolism
in Cerebral Oedema.
Modern aspects of Neurosurg. 3, 180-183
(1971)
91. WILCOXEN-TEST
In: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung
statistischer Zahlen.
Dr. Dr. Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1969
4. Auflage
92. ZIERLER, K.L.:
Equations for Measuring Blood Flow by
External Monitoring of Radioisotopes.
Circ.Res. 16, 209-321 (1965)

LEBENS LAUF

Als zweites Kind des Rechtsanwaltes Dr. Wilhelm Simon und seiner Ehefrau Ursula, geb. Michaelis, wurde ich am 2. Januar 1948 in Leipzig geboren.

Im Juni 1948 flüchtete unsere Familie nach Ludwigsburg bei Stuttgart, wo ich aufgewachsen bin. Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich ab April 1958 das Friedrich-Schiller-Gymnasium in Ludwigsburg und legte dort im Oktober 1966 das Abitur ab. Bereits für das Wintersemester 1966/67 erhielt ich einen Studienplatz an der Medizinischen Fakultät in Frankfurt und legte dort im März 1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Im Oktober desselben Jahres wechselte ich zur Mainzer Universität über, wo ich im März 1970 die Ärztliche Vorprüfung bestand. Ebenfalls in Mainz legte ich am 15. 12. 1973 die Ärztliche Prüfung ab. Die ersten drei Monate meiner Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Neurochirurgischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. K. SCHÜRMANN danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in der Neurochirurgischen Klinik und für die Übernahme des Korreferates.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H. J. REULEN für die interessante Themenstellung und die fortlaufenden Beratungen während der Versuche.

